

12月10日、スウェーデンの首都ストックホルムでのノーベル賞授賞式。本庶佑・京都大特別教授の誇らしげな顔に「オプジーボ」への盤石なる手応えがにじむ。連載第3回では、その画期的な業績を根底から揺るがす衝撃データを、前回に続いて報告する。



ジャーナリスト
森省歩

衝撃データ続々...

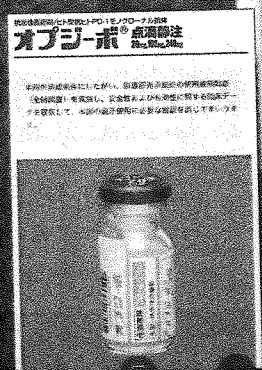
悪性黒色腫

腎臓がんでも発覚した

オプジーボ「ホントの実力」

Scoop スコープ Scope スコープ

ノーベル賞で注目度アップ! タブレットに挑戦!!
がん免疫療法 不都合な真実



オプジーボを創薬した
本庶佑氏

【注1】今年のノーベル医学・生理学賞を受賞した本庶佑氏は京都大高等研究院の副院長と特別教授のほか、同大名譽教授なども務める

前回は本庶佑教授(76)

（注1）が創業した免疫チェックポイント阻害剤・ニボルマブ（商品名・オプジーボ）（注2）の実力を巡る疑問点を摘出した。

取り上げたのはオプジーボの主戦場とされる「肺がん」の患者を対象とした二つの国際比較試験データ。一言で言えば、厚生労働省が保険適用を決めた承認時のデータで「有効性は抗がん剤をはるかに凌ぐ」と言われていたものが、承認後に公表されたデータでは「有効性は抗がん剤と同等かそれ以下」との衝撃的な結果が飛び出したのだ。

ところが、本庶教授をはじめとする関係者にとつての「不都合な真実」は肺がんだけに留まらなかった。ズバリ、厚生労働省が最初に保険適用を承認した「悪性黒色腫（メラノーマ）」でも、その後、肺がんのケースと同様の「どんでん返し」が

起こっていたのである。

そもそも、悪性黒色腫はオプジーボが最も著効を示すがん種とされていた。事実、本庶教授も悪性黒色腫患者を対象とした承認時の比較試験結果を取り上げ、

「試験開始後、1年後まで生きていたのは、ニボルマブを投与された患者で70%抗がん剤では40%以下でした」とした上で、次のようにオプジーボの有効性を強調していた（注3）。

「あまりにはっきり差がついたので、臨床試験を続けるのは非人道的だからやめろ」と第三者委員会が途中でストップさせたくらいで

した。これ以上続けても学術的な意義はあるかもしれないけれど、ニボルマブのほうが有効だとわかったのだから倫理的に問題だと判断されたのです。その後、それまで抗がん剤を投与されていた患者にもニボルマブが処方されました」

【注2】がん細胞の表面に発現しているPD-L1と免疫細胞の表面に発現しているPD-1の結合を阻害するタイプの代表的な薬剤

ならば、本庶教授がかくも自信満々に語る承認時の比較試験結果とはどのようなものだったのか。実は、その要ともいえるデータがグラフ①に紹介した生存率曲線だったのである。

この比較試験の対象とされたのは切除不能あるいは転移性と診断されたⅢ期またはⅣ期の悪性黒色腫患者418人（注4）。そして、この418人をニボルマブ（オプジーボ）投与群（210人）と抗がん剤（タカ

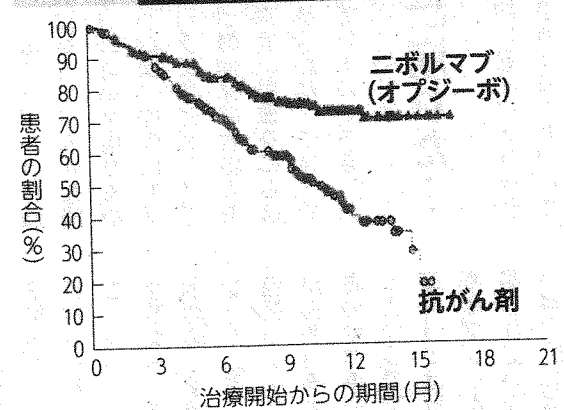
ルバジン）投与群（208人）の二つのグループに分け、それぞれのグループにおける生存期間、すなわち生存率を追跡している。実際、グラフ①の生存率曲線を見ると、治療開始から3カ月を過ぎるあたりからオプジーボ投与群の生存率が抗がん剤投与群のそれを上回り始め、以後はオプジーボ投与群の生存率が圧倒的優位で推移しているこ

【注3】『文藝春秋』2016年5月号に掲載されたジャーナリスト・立花隆氏によるインタビュー対談「がんを消す免疫薬の真実」から要約

【注4】がんの病期（ステージ）は進行度に応じてⅠ期→Ⅱ期→Ⅲ期→Ⅳ期に分かれる。一般的にⅣ期のがんは治療不能と判定される

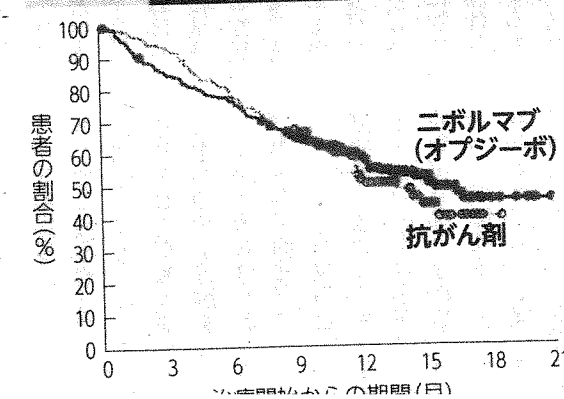
とが一目でわかる。本庶教授が「あまりにはっきり差がついた」と自負するところに、まさに非の打ちどころのない期待通りの試験結果が示されたのである。

グラフ① 承認時の比較試験データ (生存期間) 悪性黒色腫



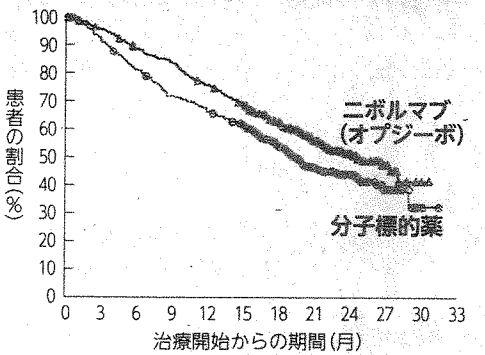
この承認時の試験結果が医学雑誌『ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン』に掲載されたのは15年1月のこと。ところが、それから3カ月後の15年4月に医学雑誌『ランセット・オンコロジー』に掲載された別の比較

グラフ② 承認後の比較試験データ (生存期間) 悪性黒色腫

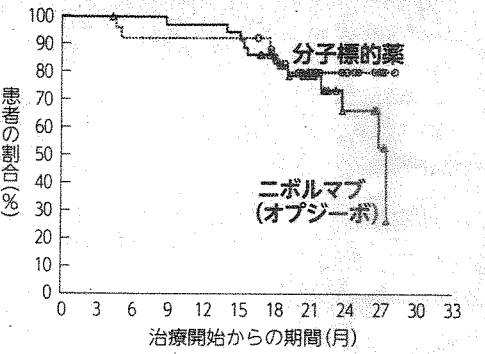


試験結果では、抗がん剤に対するオプジーボの圧倒的優位性が完膚なきまでに覆されてしまったのだ。その衝撃的ともいえる比較試験結果がグラフ②にある生存率曲線である。この比較試験の対象とされたのも、承認時の試験と

グラフ③ 全被験者(24カ国・821人)を対象とした解析データ(生存期間)



グラフ④ 日本人(63人)だけを取り出した部分解析データ(生存期間)



同様、切除不能あるいは再発と診断されたⅢ期またはⅣ期の悪性黒色腫患者405人。そして、これをニボルマブ(オプジーボ)投与群(272人)と抗がん剤(ダカルバジン、カルボプラチン、パクリタキセルなど)投与群(133人)の二つのグループに分け、それぞれのグループにおける生存期間、すなわち生存率を追跡していったのだ。

果たせるかな、グラフ②の生存率曲線を見ると、治療開始から11カ月以降はオプジーボ投与群の生存率が

抗がん剤投与群のそれをやや上回ってはいるものの、11

オプジーボの「優位性」崩れた…

ちなみに、グラフ②が示す試験結果について、論文の著者は生存期間中央値

(注5)に着目し、「オプジーボ投与群の中央値は15・47カ月、抗がん剤投与群のそれは12・39カ月であり、オプジーボ投与群のほうが長かった」などと分析した上で、「切除不能または転移性の悪性黒色腫患者において、オプジーボの単独投与

は臨床的に意味のある抗腫瘍作用を有することが示された」と総括している。

しかし、制がん剤全般に詳しい研究者の一人は「試験の開始から11カ月までの生存率を見れば、抗がん剤に対するオプジーボの優位性を肯定することはできません」とした上で、次のように指摘している。

「また、承認時の試験は抗

がん治療の経験がない患者、承認後の試験は抗がん剤治療の経験がある患者を主な対象としています。母集団のこの違いが矛盾する結果をもたらしたと言ったこともできないでしょう。なぜなら、肺がんにおける承認時と承認後の比較試験(前回参照)では、悪性黒色腫のケースとは逆に、抗がん剤治療の経験がある患者の生存率のほうが良好だったからです。したがって、現時点では抗がん剤に対するオプジーボの優位性は証明されていない、とするのが科学的には正しい評価と

いうことになるのです」

しかも、悪性黒色腫と肺がんが続いて16年8月に適用拡大承認された「腎臓がん」でも、同様の矛盾が指摘されているのだ。

グラフ③は日本を含む世界24カ国の腎臓がん患者821人(進行性または転移性と診断された腎臓がん患者)を対象とした比較試験の結果である。すなわち、これをニボルマブ(オプジーボ)投与群(410人)と分子標的薬(エベロリムス)(注6)投与群(411人)の二つのグループに分け、それぞれのグループにおける生存期間を追跡することによって得られた両グループの生存率曲線だ。

グラフ③を見ると、治療開始から数カ月でオプジーボ投与群の生存率が分子標的薬投与群のそれを上回り始め、以後はオプジーボ投与群の生存率がほぼ一貫して優位に立っていることがわかる。ちなみに、生存期間中央値で見ても、オプジーボ投与群が25・00カ月、分子標的薬投与群が19・55カ月と、オプジーボ投与群が差をつけている。

「また、承認時の試験は抗がん治療の経験がない患者、承認後の試験は抗がん剤治療の経験がある患者を主な対象としています。母集団のこの違いが矛盾する結果をもたらしたと言ったこともできないでしょう。なぜなら、肺がんにおける承認時と承認後の比較試験(前回参照)では、悪性黒色腫のケースとは逆に、抗がん剤治療の経験がある患者の生存率のほうが良好だったからです。したがって、現時点では抗がん剤に対するオプジーボの優位性は証明されていない、とするのが科学的には正しい評価と

と云うのが、グラフ④にあるように、24カ国の全被験者821人の中から日本人だけの部分集団63人を取り出した部分解析データ(生存期間)を見ると、抗がん剤投与群の生存率がオプジーボ投与群のそれを上回ってはいるものの、11

(注7) サンプル患者数とは各時点で生存が確認されている患者数(注8) 試験を離脱した患者数などは除外されている

出し、オプジーボ投与群(37人)と分子標的薬投与群(26人)で生存率を比較していくと、分子標的薬に対するオプジーボの優位性は崩れ去ってしまう。

事実、グラフ④の生存率曲線を見ると、治療開始から4カ月を過ぎるあたりからオプジーボ投与群の生存率が分子標的薬のそれをやや上回り始めるものの、治療開始後17カ月から22カ月の期間にグラフが重なった後、以後はオプジーボの生存率が分子標的薬のそれを大きく下回っていることが見て取れるはずだ。

患者団体が「注意喚起」の声明

さらに、このグラフの推移をサンプル患者数(注7)の推移(治療開始から3カ月ごと)で見ても、オプジーボ投与群が37人↓37人↓36人↓35人↓34人↓24人↓16人↓8人↓4人、分子標的薬投与群が26人↓26人↓24人↓24人↓24人↓20人↓15人↓9人↓3人と、さしたる差は認められない。そして、治療開始から30カ月後の両群の同患者数はいずれも0で終わりになっている。

るにもかかわらず、なぜこれほど矛盾した結果が出たのか。この点について、抗がん剤の比較試験に携わったこともあるがん治療医は「全被験者から日本人だけを取り出した場合、母集団の患者数が少なくなってしまうため、正確なところはわからない」と前置きした上で、次のように二つの可能性を口にしている。

「一つは、母集団の数が少なかったため、矛盾した結果が出たのはバラツキの範囲内だった、とする見方では、同じ比較試験であ

す。ただ、こう考えてしまうと、都合の悪い結果はすべてバラツキとして片づけてしまえばいい、ということにもなりかねません。そこで浮上してくるのがもう一つの可能性、つまり比較試験を任された日本の医師らが、諸外国の医師らとの比較において、患者の予後に関するデータを正確に申告していた可能性です。実際、このような場合、相対的に見て、日本の医師は真面目に取り組むという傾向があります。その結果、日本人のみを取り出した部分解析で良好な結果が得られなかった可能性も考えられる、ということだ。

いづれにせよ、オプジーボが最も著効を示すとされる悪性黒色腫、あるいは患者数も多いことからオプジーボの主戦場とされる肺がん、そして日本人だけを被験者に取り出した場合の腎臓がん、オプジーボの有効性を揺るがす比較試験結果が存在することに、多くの医師や研究者らが警鐘を鳴らしているのだ。

「夢の薬」とはいえませんが、その上で、声明は以下の2点について、とくに注意を喚起しているのだ。

- ・ 自費診療で行われている免疫療法には注意すること
- ・ デメリットについても情報を集めて判断すること

これらの声明のうち、オプジーボの有効性に対する疑問については、今回も含めてすでに詳しく指摘したが、次なる大問題として浮上してくるのが、声明でも注意喚起されている「重篤な副作用」である。

多くの免疫学者が口を揃えて警告する「免疫暴走」とは、いかなる副作用なのか。そして、免疫暴走は、どのようなメカニズムによって引き起こされるのか。次回は、オプジーボ以外の免疫チェックポイント阻害剤も含め、「夢の新薬」がもたらす致死的な副作用の全貌に斬り込みたい。

(注8) 一般社団法人、全国がん患者団体連合会の略称。がん患者団体の連携や活動の促進を図ることを目的に2015年5月に設立された